

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/073215 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 333/14**,
333/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000420

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Januar 2005 (18.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 719.7 29. Januar 2004 (29.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF Aktiengesellschaft** [DE/DE]; 67056
Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STÜRMER, Rainer**
[DE/DE]; Hauptstr. 153, 67127 Rödersheim-Gronau (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF Aktiengesellschaft**;
67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ENANTIOMER-PURE AMINOALCOHOLS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ENANTIOMERENREINEN AMINOALKOHOLEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing the enantiomer-pure aminoalcohol of formula (I), by (i) reducing the ketone of formula (3) to the racemic alcohol of formula (4), (ii) enantioselectively acylating the racemic alcohol of formula (4) with succinic anhydride in the presence of a lipase to the succinic acid semi-ester of formula (7), (iii) removing the succinic acid semi-ester of formula (7) from the unreacted enantiomer of formula (4), and (iv) reacting the enantiomer-pure alcohol of formula (4) with methylamine to give the enantiomer-pure alcohol of formula (1).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem Alkohol der Formel 1, wobei man (i) das Keton der Formel 3 zum racemischen Alkohol der Formel 4 reduziert, (ii) den racemischen Alkohol der Formel 4 mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 acyliert, (iii) den Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 vom nicht-umgesetzten Enantiomer der Formel 4 abtrennt, (iv) den enantiomerenreinen Alkohol der Formel 4 mit Methylamin zum enantiomerenreinen Alkohol der Formel 1 umsetzt.

WO 2005/073215 A1

Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Aminoalkoholen

Beschreibung

5 Der Aminoalkohol **1** (Figur 1) [(1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol] ist ein gefragtes Zwischenprodukte bei der Herstellung des Pharmazeutikums Duloxetine® ((+)-(S)-N-methyl-3-(1 naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat). Die bisherige Herstellmethode für dieses Intermediat ist aufwendig und benötigt teure und empfindliche Reagenzien. Ferner wird zur Herstellung einer reinen Verbindung eine technisch auf-

10 wendige Chromatographie benötigt, siehe beispielsweise EP 273658 A1; Liu et.al., Chirality 2000, 12 (1), 26-29; Wheeler et.al, J. Labelled Comp. Radiopharm. 1995, 36(3), 213-23; US 5362886, EP 457559, Deeter et al, Tet. Lett. 1990, 31(49), 7101-4

Es bestand daher die Aufgabe, einfachere und kostengünstigere Verfahren zur Herstellung von Duloxetine® bzw. dessen Vorstufen bereitzustellen.

15

Die vorliegende Erfindung beschreibt einen neuen kostengünstigen Weg zu der isomerenreinen Verbindung. Ferner wird ein Weg beschrieben, um ein unerwünschtes Nebenprodukt ohne Chromatographie einfach abzutrennen.

20

Die erfindungsgemäße Synthese ausgehend vom Keton **3** [3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon] ist in Figur 1 gezeigt :

- 25 (i) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem Alkohol der Formel **1**, wobei man
- (ii) das Keton der Formel **3** zum racemischen Alkohol der Formel **4** reduziert,
- (iii) den racemischen Alkohol der Formel **4** mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester der Formel **7** acyliert,
- 30 (iv) den Bernsteinsäurehalbester der Formel **7** vom nicht-umgesetzten Enantiomer der Formel **4** abtrennt,
- (v) den enantiomerenreinen Alkohol der Formel **4** mit Methylamin zum enantiomerenreinen Alkohol der Formel **1** umsetzt.

35 Ausgehend vom Keton **3** [3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon] wird durch Reduktion, beispielsweise mit Borhydrid, bevorzugt NaBH₄, der entsprechende Alkohol **4** in racemischer Form gebildet (Stufe (i)). Bei dieser Reduktion tritt aber auch zu einem geringen Prozentsatz als Nebenprodukt der Alkohol **5** [1-(2-thienyl)-propan-1-ol] auf, der durch Hydrierung der Chlorfunktion entsteht. Das Nebenprodukt (Alkohol **5**) beträgt zwischen

40 1 und 15% des eingesetzten Ketons **3**. Die Abtrennung dieses Alkohols **5** vom Produkt **4** auf dieser Stufe ist schwierig und erfordert eine aufwendige Chromatographie.

Vorteilhaft wird diese Verunreinigung in der letzten Stufe (Stufe (iv)) bei der Umsetzung mit Methylamin abgetrennt, da 5 nicht mit Methylamin reagiert und auch nicht kristallisiert.

- 5 In der nächsten Stufe (Stufe (ii)) wird der racemische Alkohol 4 mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester 7 acyliert, d.h. ein Enantiomer reagiert mit dem Bernsteinsäureanhydrid während das andere Enantiomer unverändert vorliegt. Die Selektivität der Acylierung kommt dabei durch die Stereospezifität der Lipase zustande.

10

In der Regel wird unter den beschriebenen Bedingungen das R-Enantiomer des Alkohols 4 zum Bernsteinsäurehalbester 7 acyliert, während das S-Enantiomer von 4 (= 6) unverändert bleibt.

- 15 Für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet sind eine Vielzahl von Lipasen, die in der organischen Synthese Verwendung finden (K. Faber, "Biotransformations in Organic Chemistry", Springer Verlag, Berlin, 2. Auflage 1995).

- 20 Besonders geeignete Lipasen sind solche der Homologiefamilie I.1 und I.2, wie sie gemäss Arpigny und Jäger (Biochem. J. 1999, 343, 177-183, Tabelle 1) klassifiziert werden. Hierunter sind besonders geeignet die Lipasen, die sich aus Pseudomonas-Stämmen, beispielsweise aus Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fragi, Pseudomonas wisconsinensis, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas vulgaris, Pseudomonas luteola, Pseudomonas spec. DSM8246, aus Burkholderia-Stämmen, beispielsweise Burkholderia cepacia, Burkholderia glumae, Burkholderia plantarii, sowie aus
25 Acinetobacter calcoaceticus, Chromobacterium viscosum, Vibrio cholerae isolieren lassen.

- 30 Ferner sind für das erfindungsgemäße Verfahren auch solche Lipasen geeignet, die ausgehend von den o.g. Lipasen durch genetic engineering verändert, adaptiert oder optimiert worden sind.

- 35 Die Lipasen können in Form ganzer Zellen, als zellfreier Extrakt oder in Form von aufgereinigten Proteinen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung der Lipasen in Form von teilgereinigter oder hochgereinigter Proteinlösungen.

- 40 Die Lipasen können auch durch dem Fachmann bekannte Verfahren auf einem Träger immobilisiert und anschließend in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden (z.B. Persson et al. Biotechnology Letters 2000, 22(19) 1571-1575). Die Verwendung von immobilisierten Lipasen ist insbesondere bei einer kontinuierlichen Verfahrensführung eine bevorzugte Ausführungsform. Hierzu können die Lipasen vorteilhaft immobilisiert in einer Säule oder einem Rohrreaktor verwendet werden.

Die Umsetzung (Stufe (ii)) geschieht bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff oder einem Ester.

- 5 Besonders geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung in Stufe (ii) sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Octan oder Gemische davon. Weitere gut geeignete Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol und Toluol. Gut geeignet sind ferner die niedrigen Alkylester der Kohlensäure wie Ethylencarbonat oder Propylencarbonat.

- 10 In einer weiteren Umsetzung (Stufe (iii)) wird nun der Bernsteinsäurehalbester (7) vom nicht umgesetzten Enantiomer (6) getrennt. Dies geschieht zweckmäßigerweise durch Extraktion des Bernsteinsäurehalbesters (7) bzw. dessen Salz, insbesondere dessen Alkalisalz, mittels einer wässrigen Phase. Eine bevorzugte Ausführungsform ist die in Beispiel 2 beschriebene wässrige Extraktion in Gegenwart von Natriumcarbonat.

- 15 Je nachdem welches Enantiomer des Alkohol 4 gewünscht wird, können nun entweder die organische Phase, die das Enantiomer 6 enthält oder die wässrige Phase, die das andere Enantiomer in Form des Bernsteinsäurehalbesters 7 enthält, aufgearbeitet werden. Der Bernsteinsäurehalbester 7 kann durch gängige Hydrolyseverfahren in
20 Bernsteinsäure und das Enantiomer des Alkohols gespalten werden.

In einer weiteren Umsetzung (Stufe (iv)) wird der gewünschte enantiomerenreine Alkohol mit Methylamin zum enantiomerenreinen Aminoalkohol 1 umgesetzt.

- 25 Das geschieht üblicherweise mit Methylamin in Gegenwart von Wasser und Methanol, wie es in Beispiel 3 beschrieben wird. Auf dieser Stufe wird das bisher mitgeführte Nebenprodukt 5, das in Stufe (i) zu einem geringen Umfang entstanden ist, abgetrennt, da es nicht mit Methylamin reagiert und bei der anschließenden Reinigung von 1, beispielsweise durch Umkristallisieren, leicht entfernt werden kann.

- 30 Der durch das erfindungsgemäße Verfahren in hoher Enantiomerenreinheit darstellbare Aminoalkohol 1 ist ein gesuchtes Vorprodukt für die Herstellung des eingangs erwähnten Pharmazeutikums Duloxetine®.

- 35 Beispiel 1:

Herstellung von 4 [3-Chlor-1-(2-thienyl)-propan-1-ol]:

- 40 In einem Gemisch aus 400 ml Toluol und 200 g Methanol werden 204 g (1.21 Mol) Keton 3 bei 0°C vorgelegt. Nach Zugabe von 2 g 30 % NaOH werden innerhalb von 2.5 h 21.4 g Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Nach 40 min Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf 500 ml eiskalte 10 % Essigsäure gegeben. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird die organische Phase über Natriumsulfat

trennen der wäßrigen Phase wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Erhalten werden 198 g **4**, welches ca. 10 % **5** enthält.

Beispiel 2:

5

Herstellung von **6** [(1S)-3-Chlor-1-(2-thienyl)-propan-1-ol]:

197 g (1.16 Mol) Alkohol **4**, enthaltend 10 % Alkohol **5** (d.i. das aus Beispiel 1 erhaltene Reaktionsprodukt) werden in 1 Liter MTBE vorgelegt. Dann werden 64.4 g
10 (0.64 Mol) Bernsteinsäureanhydrid und 10 g Lipase aus *Burkholderia plantarii* zugegeben. Das Gemisch wird 20 h bei RT gerührt und durch Filtration vom Enzym befreit. Nach Zugabe von 1.4 l Wasser wird mit Natriumcarbonat auf pH = 9 gestellt und die Wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 96 g **6** erhalten, welches ca. 10 % des ent-
15 sprechenden Antipoden von **5** enthält.

Beispiel 3:

Herstellung von **1** [(1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol]

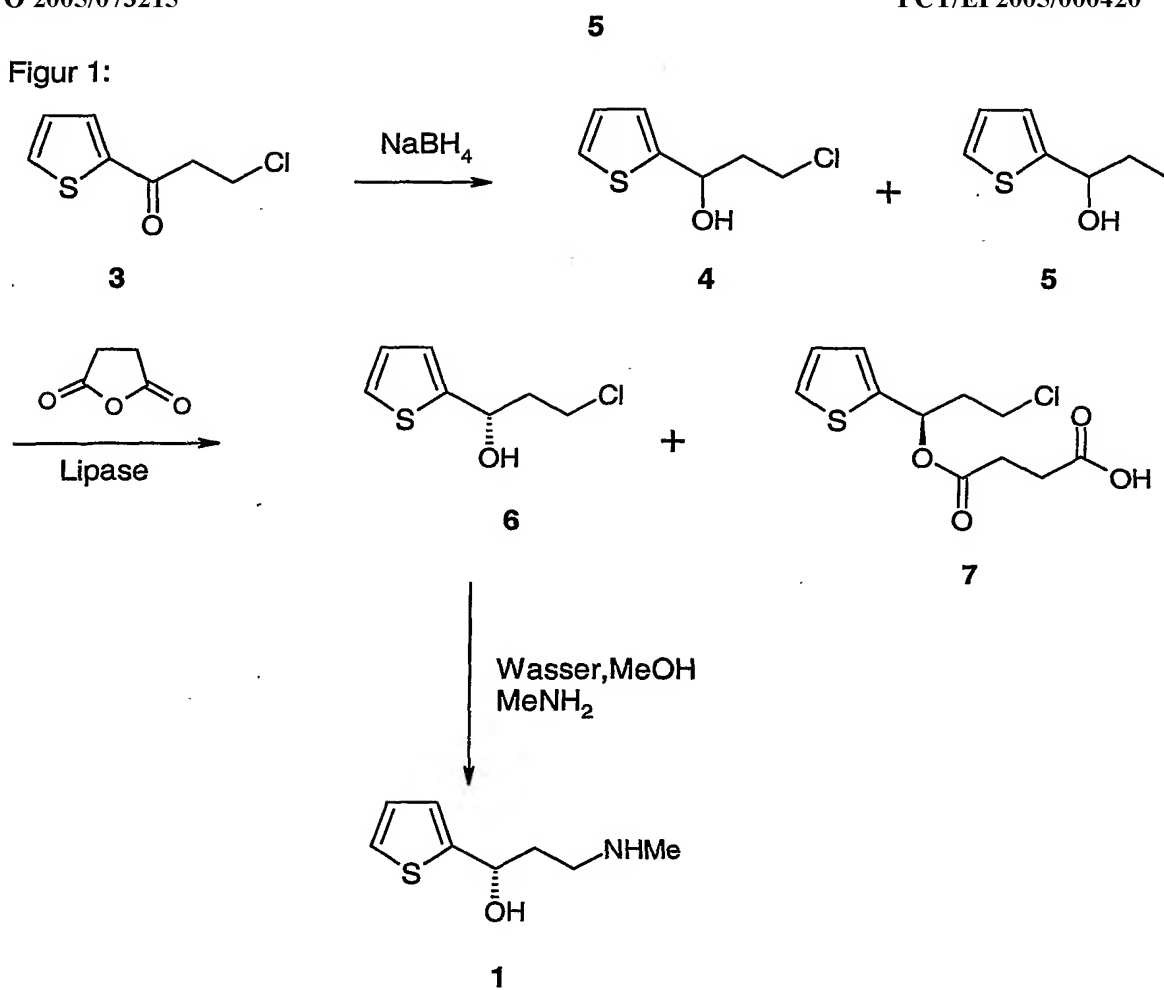
20

In einem Druckbehälter werden 20 g (0.093 Mol) Alkohol **6**, enthaltend ca. 10 % des entsprechenden Antipoden von **5** (d.i. das Reaktionsprodukt aus Beispiel 2) in 40 g Methanol vorgelegt und mit 74 g einer 40 % Methylamin Lösung in Wasser versetzt und 20 h bei 75°C unter Eigendruck gerührt. Nach beendigter Reaktion werden 5 g
25 30 % NaOH zugegeben und das Gemisch wird 10 min bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird in 100 ml Toluol aufgenommen. Nach Abfiltrieren des unlöslichen Anteils wird der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert.

Es wurden 13.17 g farblose Kristalle von **1** erhalten (Drehwert : c= 1 in MeOH,
30 $\alpha_D^{25} = -13.2^\circ$ entsprechend einem optisch reinen Produkt.

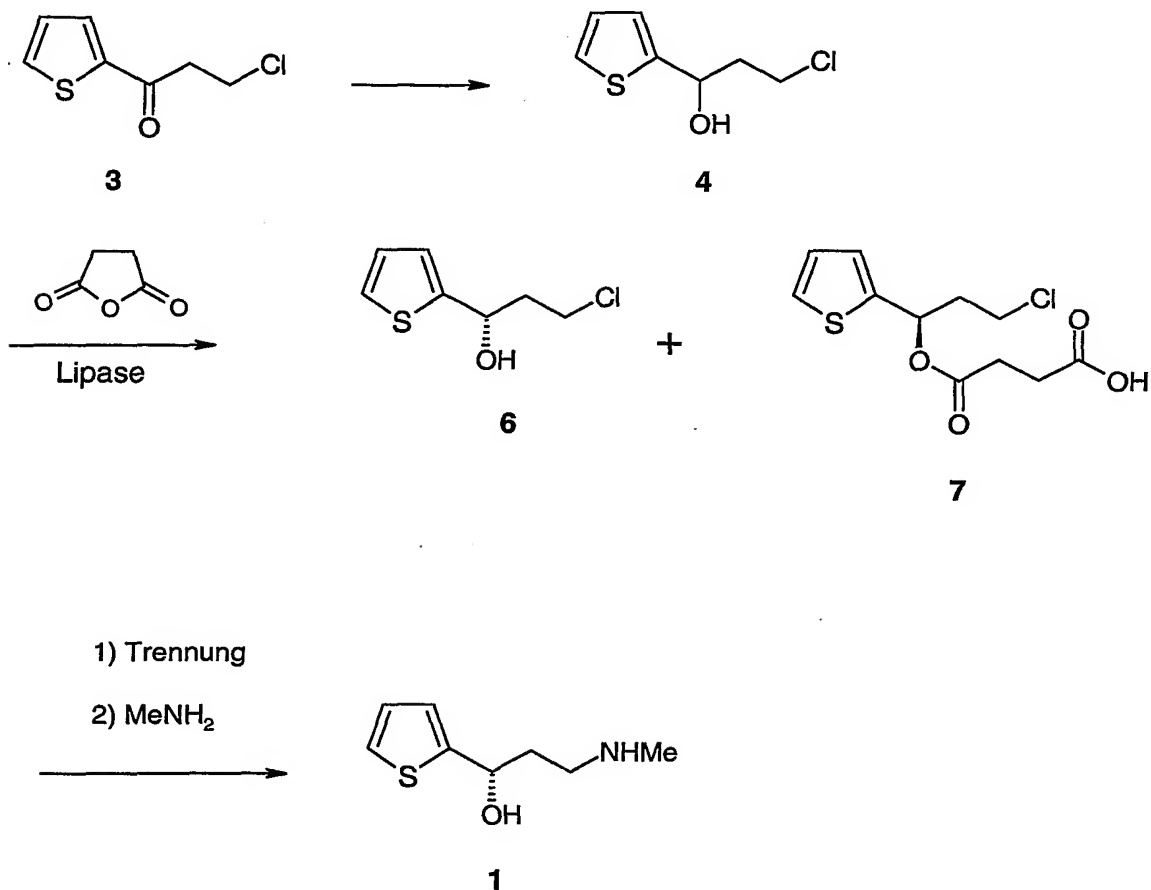
Figur 1 beschreibt das Reaktionsschema für die Herstellung von (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol ausgehend von 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon

Figur 1:



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem Alkohol der Formel 1, wobei man



5

- (i) das Keton der Formel 3 zum racemischen Alkohol der Formel 4 reduziert,
- (ii) den racemischen Alkohol der Formel 4 mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 acyliert,
- (iii) den Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 vom nicht-umgesetzten Enantiomer der Formel 4 abtrennt,
- (iv) den enantiomerenreinen Alkohol der Formel 4 mit Methylamin zum enantiomerenreinen Alkohol der Formel 1 umsetzt.

10

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reduktion in Stufe (i) mit NaBH₄ vorgenommen wird.

20

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Lipase in Stufe (ii) eine immobilisierte Lipase ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Lipase in Stufe (ii) aus Burkholderia oder Pseudomonas ist.
- 5 5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Abtrennung in Stufe (iii) in Form der konjugierten Base des Bernsteinsäurehalbesters der Formel 7 erfolgt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Umsetzung der Stufe (ii) in einem Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel durchgeführt wird.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die als Lösungsmittel Heptan verwendet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Verfahren kontinuierlich betrieben wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei eine immobilisierte Lipase in einem Säulenreaktor verwendet wird.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei als Lösungsmittel in Stufe (ii) Ethylencarbonat oder Propylencarbonat verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/14 C07D333/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 300 405 A (SANKYO CO., LTD.) 9 April 2003 (2003-04-09) page 21, line 25 - line 33; claims 64-68 -----	1-10
P,Y	DE 102 35 206 A (BASF AG) 19 February 2004 (2004-02-19) claims 1-9 -----	1-10
Y	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN; 19 July 2002 (2002-07-19), XP002333975 Database accession no. 9044800 abstract & C. TANYELI ET AL.: ENANTIOMER, vol. 6, no. 5, 2001, pages 259-266, ----- -/--	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2005

Date of mailing of the international search report

13/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000420

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	A. KAMAL ET AL.: "Chemoenzymatic synthesis of duloxetine and its enantiomer: lipase-catalyzed resolution of 3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanitrile" TETRAHEDRON LETT., vol. 44, 2003, pages 4783-4787, XP002333972 * Scheme 2 *	1-10
Y	----- S. SINGH ET AL.: "Chemoenzymatic synthesis of optically active heterocyclic homoallylic and homopropargylic alcohols" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 13, 2002, pages 2679-2687, XP002333973 * Scheme 1 *	1-10
Y	----- H. AKITA ET AL.: "Lipase catalyzed enantioselective hydrolysis of 2-methyl-3-acetoxy esters" TETRAHEDRON LETT., vol. 27, no. 43, 1986, pages 5241-5244, XP002333974 table 1 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000420

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1300405	A	09-04-2003	AU 6950301 A	30-01-2002
			BR 0112484 A	23-09-2003
			CA 2415678 A1	10-01-2003
			EP 1300405 A1	09-04-2003
			HU 0301688 A2	29-09-2003
			MX PA03000397 A	27-05-2003
			NO 20030120 A	11-03-2003
			NZ 523554 A	24-12-2004
			PL 359411 A1	23-08-2004
			RU 2233839 C1	10-08-2004
			SK 152003 A3	07-07-2004
			US 2003236297 A1	25-12-2003
			US 2004132784 A1	08-07-2004
			CN 1494540 A	05-05-2004
			CZ 20030050 A3	14-05-2003
			WO 0206268 A1	24-01-2002
			JP 2002167382 A	11-06-2002
			ZA 200300086 A	05-04-2004
DE 10235206	A	19-02-2004	DE 10235206 A1	19-02-2004
			AU 2003251677 A1	23-02-2004
			CA 2493451 A1	12-02-2004
			WO 2004013123 A1	12-02-2004
			EP 1527065 A1	04-05-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D333/14 C07D333/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 1 300 405 A (SANKYO CO., LTD.) 9. April 2003 (2003-04-09) Seite 21, Zeile 25 - Zeile 33; Ansprüche 64-68	1-10
P,Y	DE 102 35 206 A (BASF AG) 19. Februar 2004 (2004-02-19) Ansprüche 1-9	1-10
Y	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN; 19. Juli 2002 (2002-07-19), XP002333975 Database accession no. 9044800 Zusammenfassung & C. TANYELI ET AL.: ENANTIOMER, Bd. 6, Nr. 5, 2001, Seiten 259-266, ----- -/--	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/07/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	A. KAMAL ET AL.: "Chemoenzymatic synthesis of duloxetine and its enantiomer: lipase-catalyzed resolution of 3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanenitrile" TETRAHEDRON LETT., Bd. 44, 2003, Seiten 4783-4787, XP002333972 * Scheme 2 *	1-10
Y	----- S. SINGH ET AL.: "Chemoenzymatic synthesis of optically active heterocyclic homoallylic and homopropargylic alcohols" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 13, 2002, Seiten 2679-2687, XP002333973 * Scheme 1 *	1-10
Y	----- H. AKITA ET AL.: "Lipase catalyzed enantioselective hydrolysis of 2-methyl-3-acetoxy esters" TETRAHEDRON LETT., Bd. 27, Nr. 43, 1986, Seiten 5241-5244, XP002333974 Tabelle 1 -----	1-10

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000420

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1300405	A	09-04-2003	AU	6950301 A	30-01-2002
			BR	0112484 A	23-09-2003
			CA	2415678 A1	10-01-2003
			EP	1300405 A1	09-04-2003
			HU	0301688 A2	29-09-2003
			MX	PA03000397 A	27-05-2003
			NO	20030120 A	11-03-2003
			NZ	523554 A	24-12-2004
			PL	359411 A1	23-08-2004
			RU	2233839 C1	10-08-2004
			SK	152003 A3	07-07-2004
			US	2003236297 A1	25-12-2003
			US	2004132784 A1	08-07-2004
			CN	1494540 A	05-05-2004
			CZ	20030050 A3	14-05-2003
			WO	0206268 A1	24-01-2002
			JP	2002167382 A	11-06-2002
			ZA	200300086 A	05-04-2004
DE 10235206	A	19-02-2004	DE	10235206 A1	19-02-2004
			AU	2003251677 A1	23-02-2004
			CA	2493451 A1	12-02-2004
			WO	2004013123 A1	12-02-2004
			EP	1527065 A1	04-05-2005